

ОТЗЫВ

Члена диссертационного совета на диссертацию

Меркуловой Александры Игоревны на тему:

"Роль андрогенов и ингибиторов ароматазы в формировании персонализированного подхода к преодолению инфертальности у пациенток со "слабым" ответом яичников на стимуляцию",
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология

Актуальность диссертационного исследования

Актуальность исследования обусловлена достаточно высокой частотой «слабого» ответа яичников на стимуляцию овуляции гонадотропинами, сопровождающего по различным данным от 5.6 до 35.1% всех программ экстракорпорального оплодотворения. К сожалению, в современной репродуктологии до настоящего времени не существует единого общепризнанного подхода к выбору лекарственных препаратов и схем стимуляции овуляции у пациенток с риском “бедного ответа”, несмотря на значительные успехи в лечении бесплодия посредством вспомогательных репродуктивных технологий в течение более чем четырех последних десятилетий. Примечательно, что при «слабом» ответе яичников на стимуляцию в циклах ЭКО показатели эффективности лечения остаются низкими, а предлагаемые варианты проведения протоколов контролируемой овариальной стимуляции и адьюванантной терапии на этапе подготовки к ним не являются общепризнанными, результаты их применения противоречивы.

Андрогены играют значимую роль как в процессах стероидогенеза, так и фолликуло- и оогенеза, в том числе посредством влияния на рекрутинг фолликулов в когорту растущих. Однако, необходимость назначения андрогенов в программах вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток со «слабым» овариальным ответом до настоящего времени

дискутабельна, ввиду отсутствия консенсуса в диагностике адрогенодефицита у женщин. В клинической практике нет единого мнения в вопросе выбора препаратов, направленных на повышение уровня андрогенов в организме, не проведен сравнительный анализ их эффективности. В связи с выше изложенным необходимость объективной оценки эффективности программ ЭКО у пациенток с недостаточным овариальным ответом при назначении препаратов на основе тестостерона, ДГЭА и наиболее широко используемого в репродукции ингибитора ароматазы – летrozола абсолютно обоснована. Проблема особенно актуальна с точки зрения уточнения критериев для применения андрогенов и летрозола с целью максимально персонализированного подхода к преодолению «слабого» ответа яичников в программах ВРТ. Таким образом цель диссертационного исследования Меркуловой А.И. - оптимизировать лечение бесплодия у пациенток со с низким резервом яичников и высоким риском слабого ответом посредством применения андрогенов и ингибиторов ароматазы представляет особую значимость.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автором диссертационного исследования была впервые проведена оценка степени активности овариальной ароматазы антральных фолликулов у пациенток с прогнозируемым «слабым» ответом яичников на стимуляцию. Полученные результаты проведенной работы стали основанием для назначения препаратов на основе тестостерона при подготовке к программам ЭКО. В ходе исследования достоверно доказано повышение эффективности гонадотропной стимуляции при назначении адьювантной терапии. Автор получила доказательства эффективности предложенной методики в исследуемой группе пациентов, получив достоверный рост частоты наступления беременности по сравнению с группой контроля.

Автором произведена оценка уровней стероидных гормонов в сыворотке крови и в фолликулярной жидкости в день проведения трансвагинальной пункции фолликулов, выполнено их сопоставление в зависимости от применения тестостерона, ДГЭА и летрозола или же проведения конвенционального протокола контролируемой овариальной стимуляции. Исследователь предложила способ относительной оценки ароматазной активности преовуляторных фолликулов и впервые установила его предиктивную значимость в отношении шансов наступления беременности. Установлено преимущественно интрафолликулярное повышение уровней андрогенов при назначении ингибитора ароматазы – летрозола.

Установлено, что кратковременное назначение ингибиторов ароматазы в цикле контролируемой овариальной стимуляции позволяет в значительной мере уменьшить дозы используемых препаратов гонадотропинов без снижения показателей эффективности лечения.

На основе клинических и эмбриологических данных об эффективности применения ДГЭА в сравнении с контрольной группой дано аргументированное обоснование отсутствия необходимости длительного назначения препаратов на его основе при подготовке к программам ВРТ, ведущее только к значительной отсрочке лечения.

Оценка структуры и содержания диссертации

Работа изложена на 131 странице машинописного текста, состоит из следующих глав: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственного исследования и их обсуждение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Материалы диссертационного исследования иллюстрированы 11 рисунками и 19 таблицами. Диссертация оформлена согласно требованиям ВАК РФ, представлена также на английском языке.

Во введении обоснована актуальность данной работы. Автором сформулированы цель диссертационного исследования и задачи, направленные на реализацию поставленной цели. Отражены научная новизна и теоретическая, и практическая значимость проведенного исследования. Сформулированы положения, выносимые на защиту, а также представлены данные о личном вкладе автора в исследование и сведения об апробации диссертационной работы.

В первой главе диссертационной работы представлен обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой диссертантом теме. Рассмотрены различные прогностические подходы к определению «слабого» ответа яичников на стимуляцию гонадотропинами. Дано развернутое описание причин, приводящих к его развитию, и применяемых в общемировой медицинской практике терапевтических подходов к преодолению «слабого» ответа яичников на стимуляцию. Автор продемонстрировала факты об отсутствии консенсуса в выборе тактики лечения у пациенток с низким резервом яичников. В частности, представлены данные о значительной роли андрогенов в функционировании женской репродуктивной системы, патогенетически обосновано их назначение при прогнозируемом «слабом» ответе яичников на стимуляцию. Дано описание препаратов, использование которых способствует повышению уровня андрогенов, с указанием на противоречивые данные об эффективности их применения. Сформулирован вывод о необходимости разработки критериев для проведения терапевтической андрогенизации с учетом разнородности клинической группы пациенток с прогнозируемым «слабым» ответом и проведения сравнительной характеристики эффективности использования препаратов на основе тестостерона, ДГЭА и ингибиторов ароматазы в программах вспомогательных репродуктивных технологий.

Во второй главе дано описание материалов и методов диссертационного исследования. Отражен дизайн исследования, определены критерии

включения и исключения исследуемых групп пациентов, описаны такие методы исследования, как клинико-анамнестический, гормональный, эхографический и микроскопический методы. Представлены протоколы контролируемой овариальной стимуляции и проводимой адьювантной терапии на этапе подготовки к ним в группах, включенных в диссертационное исследование. Описаны принципы статистической обработки полученных результатов.

Третья глава посвящена результатам собственных исследований, в ней проведен подробный анализ клинико-анамнестических характеристик исследуемых групп пациенток, также дана детальная оценка результатов гормонального обследования исследуемых групп, как на этапе включения в исследование, так и в программе ЭКО в зависимости от применяемого терапевтического подхода. Произведен сравнительный анализ не только значений уровней гормонов в сыворотке крови, но и в фолликулярной жидкости. Помимо оценки прямых показателей выполнена оценка расчетного показателя – коэффициента ароматазной активности, как антравальных, так и преовуляторных фолликулов. Данна детальная сравнительная характеристика показателей эффективности стимуляции, эмбриологического этапа лечения в программах ЭКО и их результативности в исследуемых группах. На основе полученных лабораторных данных с использованием статистических методов исследования определена не только целевая группа для назначения препаратов тестостерона на этапе подготовки к циклу ЭКО с целью повышения эффективности лечения, но и предложен новый предиктор наступления беременности в программах ВРТ у пациенток с прогнозируемым «слабым» ответом яичников на стимуляцию.

В четвертой главе проведен сравнительный анализ данных, полученных автором, с данными современной литературы по исследуемой теме. Произведено логичное обоснование полученных результатов на основе доказанных фактов.

Выводы и практические рекомендации соответствуют сформулированным диссертантом задачам, обоснованы и логически вытекают из содержания работы.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов

Достоверность результатов исследования не вызывает сомнения, поскольку в исследование проанализирован опыт лечения 204 пациентов с прогнозируемым «слабым» овариальным ответом на стимуляцию гонадотропинами. Работа основана на репрезентативном клиническом материале. Решение сформулированных в исследовании задач выполнено на высоком методологическом уровне с применением современных информативных методов исследования. Методы исследования соответствуют поставленным задачам. Представленные в работе данные исследований достоверны, выводы и рекомендации обоснованы и не вызывают возражений. Статистическая обработка произведена с использованием современных методик. Результаты полученные автором в процессе диссертационного исследования имеют в равной мере как теоретическую, так и практическую значимость. Практические рекомендации представляют интерес для специалистов в сфере репродуктивной медицины. В целом, полученные соискателем результаты способствуют решению соответствующих актуальных проблем, теоретических или прикладных задач, что подтверждается очевидной практической направленностью диссертационного исследования.

Замечания по диссертации

. В целом, работа написана на должном исследовательском уровне, отличается строгой последовательностью и логичностью изложения материала, внутренним единство полученных результатов.

Имеющиеся недостатки единичны и не отражаются на качестве проделанной работы:

- 1) В работе содержаться некоторые синтаксические и грамматические ошибки, которые можно отнести к опечаткам, а также неудачные предложения.
- 2) При рецензировании работы возникли вопросы.
 1. Чем объяснить значительно более высокую частоту отмен переносов эмбрионов у пациенток первой группы, получавших ингибитор ароматазы?
 2. Какой фактор был более значимым при прогнозировании частоты наступления беременности – возраст пациентки или уровень АМГ?
 3. Почему Вы даёте оценку эмбрионов на 4 день, а не на 5, как это обычно принято?

Заключение

Диссертация Меркуловой Александры Игоревны на тему «Роль андрогенов и ингибиторов ароматазы в формировании персонализированного подхода к преодолению инфертильности у пациенток со "слабым" ответом яичников на стимуляцию» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи по оптимизации тактики преодоления бесплодия при лечении одной из наиболее сложных категорий пациенток в области репродуктивной медицины – женщин с прогнозируемым «слабым» ответом яичников на стимуляцию в программах экстракорпорального оплодотворения.

Диссертация Меркуловой Александры Игоревны на тему: «Роль андрогенов и ингибиторов ароматазы в формировании персонализированного подхода к преодолению инфертильности у пациенток со "слабым" ответом

яичников на стимуляцию» соответствует основным требованиям, установленным Приказом от 01.09.2016 № 6821/1 «О порядке присуждения ученых степеней в Санкт-Петербургском государственном университете», соискатель Меркулова Александра Игоревна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология.

Пункт 11 указанного Порядка диссертантом не нарушен.

Член диссертационного совета

Доктор медицинских наук,
профессор, академик НАН РК,
генеральный директор ТОО «Международный
Клинический Центр Репродуктологии «PERSONA»
Вячеслав Нотанович Локшин



Подпись профессора Локшина Вячеслав Нотановича заверю

Специалист кадрового администрирования ТОО «Международный

Клинический Центр Репродуктологии «PERSONA»

Лисагорова Ю. В.

Дата: 21.01.2021 г.